

Best Available Copy

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-232860

⑬ Int.Cl.⁴

A 61 M 1/34
B 01 D 13/00
D 01 D 5/24
D 01 F 6/76

識別記号

庁内整理番号

7720-4C
B-8014-4D
N-8314-4D
7028-4L
6791-4L

⑭ 公開 昭和61年(1986)10月17日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 血漿分離用ポリスルホン中空糸

⑯ 特 願 昭60-73713

⑰ 出 願 昭60(1985)4月8日

⑱ 発 明 者 江 口 民 行 神戸市兵庫区吉田町1-2-31

⑲ 出 願 人 鐘淵化学工業株式会社 大阪市北区中之島3丁目2番4号

⑳ 代 理 人 弁理士 朝日奈 宗太 外1名

明 細 書

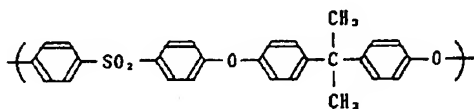
1 発明の名称

血漿分離用ポリスルホン中空糸

2 特許請求の範囲

- 1 内表面の最大孔径が0.9~8 μ m、外表面および断面の最大孔径がいずれも0.5~5 μ mで、内径が250~500 μ mである血漿分離用ポリスルホン中空糸。

- 2 ポリスルホンが式：



で表わされる繰返し単位を有する特許請求の範囲第1項記載のポリスルホン中空糸。

3 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

難治療性の疾患に対して、その患者の血液から血漿を膜を使って分離し、健康な人の血漿と交換したり、分離した血漿から有害成分を吸着などの方法で除去したのち、再びその患者に戻す、いわゆるプラズマフェレーシスと呼ばれる治療方法が近年注目されている。

本発明は血漿分離用のポリスルホン中空糸に関する。さらに詳しくは、血漿成分中のアルブミン、総蛋白、IgMおよび総コレステロールの透過率がそれぞれ90%以上、90%以上、70%以上および70%以上のポリスルホン中空糸に関する。

〔従来の技術〕

血漿分離用の膜は、血漿成分をよく透過させる必要があるためサブミクロン以上のオーダーの孔径が必要とされている。比較的大きな孔を有するポリスルホン中空糸の製造方法として以下の方法が知られている。

特開昭58-114702号公報には、内表面に平均

巾が500μ以下のスリット状微細隙を有し、外表面に平均孔径1000~5000μの微孔を有する中空系の製法が記載されている。この中空系に対する牛血清γ-グロブリンの透過率は5%未満である。また特開昭59-58041号公報には、牛血清γ-グロブリンの透過率が57.1%の中空系の製法が記載されている。さらに特開昭59-183761号公報には、内表面に長軸と短軸が3/2~4/1の比でかつ長軸の長さが0.05~1.0μの紡錘状の孔を有し、外表面には0.05μ以上の径を有する円形状の孔を有し、断面には0.1~2μの孔を有する中空系の製法が記載されている。この中空系の血漿総蛋白質の透過率は30~90%であることが明細書に記載されているが、他の成分については記載されていない。特開昭58-91822号公報には、これらの中空系と同程度と思われる孔径を有する中空系について記載されているが、シリカ粉末などの微孔形成剤を用いているので、これらが血漿分離を行なう際に中空系から外れて血液に混入することが懸念さ

測されるように、孔径を大きくすればよいと思われる。しかしながらいたずらに孔径を大きくすると血球成分が漏れたり、血球成分に損傷を与えて溶血などを生じさせるおそれがある。従って、血球成分が漏れたり、溶血などを生じさせずに血漿成分をよく透過させるためには、膜の素材や膜の全体的な構造と対応させながら適切な孔径になるように調整しなければならない。公知技術はこのような課題に対して解決策の示唆すらしていない。

本発明は血漿成分がよく透過し、血球成分が透過せず、かつ血球成分に損傷を与えて、溶血などを生じさせたりすることのない血漿分離用ポリスルホン中空系をうるためになされたものである。

[問題点を解決するための手段]

血漿成分がよく透過し、血球成分が透過せず、かつ血球成分に損傷を与えて溶血などを生じさせないポリスルホン中空系を造るためには、まず孔径を広い範囲で自由に変える技術が必要で

れるため、人体に係わる目的には使用できないと思われる。該公報の明細書にもこのような用途については記載されていない。これらの中空系に比べて格段に大きい孔径を有する中空系の製造方法が本発明者の出願である特開昭59-189903号公報に記載されている。この製造方法によって内表面、断面および外表面にミクロンオーダーの孔径を有する中空系をうることができる。しかしながらこの中空系の血漿成分の透過性については、ほとんど記載されていない。

[発明が解決しようとする問題点]

前記のように血漿成分がよく透過するポリスルホン中空系はまだ知られていない。ここで血漿成分がよく透過するとは、後述する方法で中空系を用いて牛血を濾過したとき、その濾過血漿中に代表的な血漿成分であるアルブミン、総蛋白質、IgMおよび総コレステロールが、それぞれ90%以上、90%以上、70%以上および70%以上透過することを意味している。

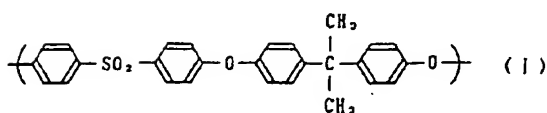
血漿成分をよく透過させるためには容易に推

あるが、前記の公知技術のうち、特開昭58-114702号公報、特開昭59-58041号公報および特開昭59-183761号公報では血漿成分がよく透過する中空系がえられず、特開昭58-91822号公報では安全性が懸念されるので、本発明者の出願した特開昭59-189903号公報に記載した方法で種々の孔径の中空系を作製し、えられた中空系を用いて実際に血漿の分離実験を多数回行なった結果、本発明に到達した。

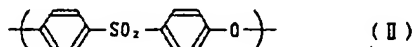
すなわち本発明は、血漿成分がよく透過し、血球成分が透過せず、しかも血球成分に損傷を与えたり、溶血などを生じさせないポリスルホン中空系である内表面の最大孔径が0.9~8μ、外表面および断面の最大孔径がいずれも0.5~5μで、内径が250~500μである血漿分離用ポリスルホン中空系に関する。

[実施例]

本発明に用いられるポリスルホン樹脂の代表例としては、式(I):



または式(II):



で示される繰返し単位を有するものがあげられる。これらのうちでは、式(I)で示される繰返し単位を有するポリスルホン樹脂が生体適合性が良いといわれており、限外濾過膜の素材として古くから利用され、機械的強度も優れていることが知られており、本発明に使用する素材としてもとくに好ましい。

本明細書にいう最大孔径とは、特開昭59-189903号公報でも述べたように中空糸の内表面、外表面および断面の電子顕微鏡写真((株)日立製作所製のX-850を用いて撮影)を用いて測定したものである。特開昭59-189903号公報でも測定方法が簡単に述べられているが、ここで具体

成分の透過性を対応させるとこれらの間に極めて密接な相関関係があることが本発明者により見出されている。すなわち血漿成分がよく透過する中空糸の (d_1) 、 (d_2) 、 (d_3) は、それぞれ $0.5\mu\text{m}$ 以上、 $0.9\mu\text{m}$ 以上、 $0.5\mu\text{m}$ 以上でなければならないことが見出されている。とくに内表面については孔の形が不定形で、孔径分布が極めてブロードであるために、面積平均孔径などの平均孔径は血漿成分の透過性と明瞭には対応しない。

本発明の中空糸の内表面、外表面および断面には、最大孔径がそれぞれ $0.9\sim 8\mu\text{m}$ 、好ましくは $3\sim 7\mu\text{m}$ 、 $0.5\sim 5\mu\text{m}$ 、好ましくは $0.8\sim 2\mu\text{m}$ 、 $0.5\sim 5\mu\text{m}$ 、好ましくは $0.8\sim 2\mu\text{m}$ の孔が存在している。それぞれの最大孔径のいずれかが上記の下限未満のばあいには、血漿成分、とくにIgHやコレステロールのように分子量の大きい成分が充分透過しない。一方、内表面の最大孔径が $8\mu\text{m}$ をこえると、孔に血球成分が詰ったり、溶血が生ずることがある。外表面お

的に詳しく説明する。

第1図～第3図はそれぞれ特開昭59-189903号公報の方法で作った中空糸の外表面(1)、内表面(2)および断面(3)上の代表的な孔(4)、(5)、(6)とその孔(4)、(5)、(6)の中に入る直径が最大の内接円を示している。 (d_1) 、 (d_2) 、 (d_3) はそれぞれの内接円の直径である。第1図～第3図にそれぞれ示すように、この中空糸の外表面(1)の孔(4)は楕円形で、内表面(2)の孔(5)は不定形で、断面(3)の孔(6)は網目状の隔壁(7)でしきられた孔である。

第1図の孔(4)が中空糸の任意の外表面(1)の走査型電子顕微鏡写真の中の内接円の直径が最大である孔を示すとする、この中空糸の外表面(1)の最大孔径は (d_1) である。ただし、この電子顕微鏡写真の視野はおよそ $10d_1\times 10d_1$ の範囲を写しているものとする。同様にして内表面および断面の最大孔径を測定する。

このようにして測定した最大孔径 (d_1) 、 (d_2) 、 (d_3) をパラメーターとして実際に測定した血漿

および断面の最大孔径のいずれかが $5\mu\text{m}$ をこえると、血漿成分の透過性の面では満足できるが、十分な強度を維持できなくなる。強度について厳密な限界はないが、取扱い上中空糸一本当りの引張り強度が 15g 未満になると切れ易くなるので、この強度が 20g 以上あることが好ましい。血漿成分の透過性がよく、しかも強度が充分であるためには、外表面および断面の最大孔径は $2\mu\text{m}$ 以下であることが好ましい。

本発明の中空糸の内径は $250\sim 500\mu\text{m}$ 、好ましくは $270\sim 380\mu\text{m}$ である。中空糸の内径が $250\mu\text{m}$ 未満になると血栓が生じ易くなり、 $500\mu\text{m}$ をこえるとモジュール内へ収納できる有効膜面積が小さくなり、モジュール当りの濾過量が小さくなる。

本発明の中空糸の肉厚や密度あるいは内表面、外表面、断面上の空孔率などにはとくに限定はないが、透過性や強度を適切に維持するためには肉厚および密度がそれぞれ $40\sim 80\mu\text{m}$ および $0.25\sim 0.32\text{g/cm}^2$ 、内表面、外表面および断面

上の空孔率がそれぞれ10~70%、10~70%および30~80%であることが好ましい。

本発明の中空系は特開昭59-189903号公報の方法で製造される。すなわちポリスルホン樹脂を含有する溶液を環状のノズルから内部凝固液とともに押し出し、直ちにまたはノズルから50cm以内、好ましくは20cm以内の乾式距離を経たのち、全体を外部凝固液に接触させる中空系の成形方法において、前記溶液の組成を温度を降下させていくと粘度上昇から粘度降下に移る転移温度を有する組成とし、前記溶液を転移温度以上に保持しながら環状ノズルから押し出し、内部凝固液、乾式距離にある中空系に接する気体および外部凝固液のうちの1つ以上を前記の転移温度未満に保持することにより本発明の中空系が製造される。

つぎに本発明の中空系を実施例にもとづき説明する。

実施例1~6および比較例1~4

ポリスルホン(ユニオンカーバイド社製のP-

は中空系をケースにおさめ、中空系の内側に通ずる血液を流すための血液の出入口と、中空系の外側に透過した濾液の出口を有するものであり、各中空系間を血液が濾液側に漏れないように中空系の両端がウレタン樹脂で充填されたものである。

中空系を収めるケースには内径9mm、外径13mm、長さ22cmのポリカーボネート製のパイプを用いた。ウレタン樹脂の充填部分を除いた中空系の有効長はおよそ18cmとなるようにした。中空系の内径が380μm以下のばあいには、中空系の内面について有効面積がおよそ450cm²になるようにした。中空系の内径が500μmのばあいには、中空系を傷つけないように収納できる限界はおよそ340cm²であった。

濾過性能が血液の性質に大きく左右されないように、①採取後24時間以内である、②抗凝固剤としてクエン酸ナトリウムの3.1%トリスバッファ溶液1重量部を牛血9重量部に加える、③ヘマトクリットが40±2となるように生理食塩

3500)13重量%、プロピレングリコール25.5重量%およびN-メチル-2-ピロリドン61.5重量%からなる転移温度70℃の溶液を用い、N-メチル-ピロリドン70重量%水溶液を内部凝固液、水を外部凝固液として用い、乾式距離15cm、ノズル環状部寸法0.4mmφ×0.6mmφ、乾式凝固気の温度を室温(20~25℃)とし、孔径や肉厚、内径などを調節するために他の条件である溶液温度を83~85℃、外部凝固液温度を30~50℃、内部凝固液温度を20~40℃、溶液押出量を2.9~8.0g/分、内部凝固液押出量を1.9~6.1g/分、紡糸速度を30~50mm/分の範囲で変化させて中空系を製造した。えられた中空系を十分に水洗したのち、含水率が1%未満になるまで風乾した。

変化させた製造条件、えられた中空系の内表面、外表面および断面の最大孔径、内径、肉厚を第1表にまとめて示す。

このようにして製造した中空系の血液の濾過は、とくに断らないかぎり小型の濾過装置(ミニモジュール)を使用して測定した。この装置

水で調節する、④577nmの光の吸光度が0.3以下であるという基準を満たす牛血を用いた。

牛血の濾過および測定方法を以下に示す。

前記のミニモジュール中の中空系をあらかじめエタノール水溶液で親水化したのち、このエタノール溶液を生理食塩水と置換した。ついで中空系の内側に牛血を送ることができるようにローラーポンプを接続し、一定流量で濾液を取り出すために濾液出口にもローラーポンプを接続した。牛血の流量に対する濾過量の割合は通常30%が限界とされ、これ以上濾過すると血栓や溶血が生じるといわれているので、牛血流量および濾過量をそれぞれ5ml/分および1.5ml/分とした。牛血およびミニモジュールは37±2℃に保温した。血液および濾液中の血漿成分の濃度を測定するために、濾過を開始してから60分後に血液および濾液を採取した。

血液および濾液中の血漿成分のうち、アルブミン、全蛋白質、IgMおよびコレステロールを代表成分として分析した。全コレステロールは

C-テスト法(和光純薬(株)の方法)で、その他の成分は高速液体クロマトグラフィー(東洋曹達(株)製のHLC-803Dを使用)で定量分析した。各成分の透過率は次式により求めた。

$$\text{透過率} = \frac{\text{濾液中の濃度}}{\text{血液中の濃度}} \times 100 (\%)$$

えられた結果を第1表に示す。

なお実施例1～6および比較例1～4の牛血の透過試験では急激な圧力の変化や溶血は生じなかった。また、濾液中に血球成分はほとんど存在しなかった。さらに試験終了後、ミニモジュールに生理食塩水を流したところ、すみやかに牛血と置換され、中空系内部で血栓が生じなかったことが確認された。

[以下余白]

第 1 表

実施例番号	中空系製造条件							中空系 (μm)					血漿成分の透過率(%)			
	溶液の温度(℃)	外部凝固液の温度(℃)	内部凝固液の温度(℃)	溶液流量(g/分)	内部凝固液の流量(g/分)	紡糸速度(mm/分)	その他の変更条件	内径	肉厚	最大孔径			アルブミン	総蛋白質	IgM	総コレステロール
										内表面	外表面	断面				
1	84	30	40	3.7	2.7	30	—	320	80	0.9	0.9	1.5	95	92	77	70
2	84	30	40	3.7	2.7	35	乾式距離5cm	310	50	1.2	0.5	〃	95	93	88	78
3	85	30	20	2.6	1.9	25	乾式距離5cm	310	80	1.8	0.5	〃	91	90	80	79
4	83	50	40	5.7	3.8	50	—	300	45	7	1.0	〃	100	95	98	91
5	83	50	40	6.7	4.7	50	—	340	50	3	1.0	〃	91	95	87	95
6	85	50	40	6.7	4.7	50	—	340	50	6	1.0	〃	93	100	98	91
比較例 1	83	30	40	3.3	2.7	30	—	320	50	0.3	0.8	〃	90	82	35	40
〃 2	85	30	40	3.3	2.7	25	—	350	50	0.4	0.6	〃	90	85	49	46
〃 3	85	30	40	2.9	2.0	28	—	270	80	0.5	0.8	〃	91	87	61	58
〃 4	85	50	40	6.7	4.7	50	乾式距離2cm	340	50	6	0.4	〃	92	90	67	65

比較例 5

第2表に示す製造条件で内径が240 μ m、肉厚50 μ m、内表面、断面および外表面の最大孔径がそれぞれ1.5 μ m、1.5 μ mおよび0.6 μ mの細い中空系を作り、ミニモジュールを用いてウサギの血液の体外循環試験を行なった。血液循環量および濾過量をそれぞれ5 μ l/分および1 μ l/分に設定したところ、ミニモジュール内での血液の圧力損失が40 μ Hgから急速に増加し、30分後には80 μ Hgをこえ、溶血も生じた。

実施例 7

第2表に示す製造条件で内径270 μ m、肉厚50 μ m、内表面、断面および外表面の最大孔径がそれぞれ5 μ m、1.5 μ mおよび0.9 μ mの中空系を作り、作製したミニモジュールを用いて比較例5と同様にしてウサギの血液の体外循環試験を120分間行なった。ミニモジュール内の血液の圧力損失は35~40 μ Hgで安定し、溶血も生じなかった。

実施例 8

表 2

実施例番号	中 空 系 製 造 条 件					
	溶液の温度(℃)	外部凝固液の温度(℃)	内部凝固液の温度(℃)	溶液流量(g/分)	内部凝固液の流量(g/分)	濾過速度(μ/分)
7	86	30	40	2.9	1.9	25
8	85	50	40	8.0	6.1	50
比較例5	84	30	40	2.9	2.0	95
						その他の変更条件
						—
						—
						—

第2表に示す製造条件で内径500 μ m、肉厚80 μ m、内表面、断面および外表面の最大孔径がそれぞれ6 μ m、1.5 μ mおよび0.9 μ mの中空系を作った。ただし、環状部分の寸法が0.6 μ m ϕ ×0.9 μ m ϕ のノズルを使用した。えられた中空系を用いて作ったミニモジュールの中空系内面の有効面積は340 cm^2 であった。牛血を5 μ l/分流したときに、溶血を生じさせない最大の濾過量は1 μ l/分であった。

[以下余白]

実施例 9

実施例6と同じ中空系を用いたミニモジュールに牛血を5 μ l/分で流し、濾過量を1.8 μ l/分に設定した。濾過液の圧力が徐々に低下し、30分後には、ミニモジュールの入口血液圧力との差が200 μ Hgに達したが、溶血は生じなかった。

以上の実施例、比較例から、牛血の個体差によると思われるデータのバラツキはあるものの、以下の結論がえられる。

第1表に示した比較例1~3および実施例1~6の結果は、血漿成分がよく透過する、すなわちアルブミン、総蛋白質、IgMおよびコレステロールの透過率がそれぞれ90%以上、90%以上、70%以上および70%以上であるためには、内面の最大孔径が0.9 μ m以上必要であることをしめしている。また、実施例1~6および比較例4の結果は、血漿成分がよく透過するためには、外面の最大孔径が0.5 μ m以上必要であることをしめしている。

比較例5と実施例7とを比較すると、血栓や

溶血を生じさせないためには、中空系の内径は少なくとも $250\mu\text{m}$ 、好ましくは $270\mu\text{m}$ 以上必要であることがわかる。

実施例9は、本発明の中空系が血栓や溶血を比較的起こしにくいことを示している。

〔発明の効果〕

ポリスルホン樹脂は、従来から血液適合性が良いといわれていたが、血球成分を透過させず、血漿成分をよく通し、しかも血栓や溶血を生じさせない血漿分離用の中空系はえられていなかったが、本発明の中空系によってこれらの目的はすべて達成される。さらに、ポリスルホン樹脂が本来持っている耐熱性や化学的な安定性がいかされ、蒸気滅菌や γ 線照射による滅菌も可能となる。

明図である。

(図面の主要符号)

(1):外表面

(2):内表面

(3):断面

(d_1):外表面の最大孔径

(d_2):内表面の最大孔径

(d_3):断面の最大孔径

4 図面の簡単な説明

第1図～第3図はそれぞれ本発明の中空系の外表面、内表面および断面の孔形の該略とそれぞれの孔に内接する直径が最大の円に関する説

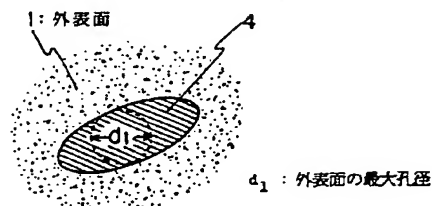
特許出願人 鐘淵化学工業株式会社

代理人 弁理士

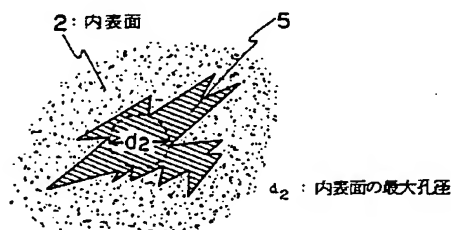
朝日奈 宗太 ほか1名



第1図



第2図



第3図

